

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

243

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul TAILLANTÉ

Né le 5 Novembre 1915, à Plouigneau (Finistère).

29 JUIN 1943

Présentée et soutenue publiquement le 19

PRINCIPE DE RENFORCEMENT
DE
L'ACTION DES SULFAMIDES
PAR LES COLORANTS VITAUX

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **TAILLANTER.**

Prénom : **Paul.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

TAILLANTER (Paul). — Principe de renforcement de l'action des sulfamides par les colorants vitaux. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 44 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°)

TAILLANTER (Paul). — Principe de renforcement de l'action des sulfamides par les colorants vitaux. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 44 p.

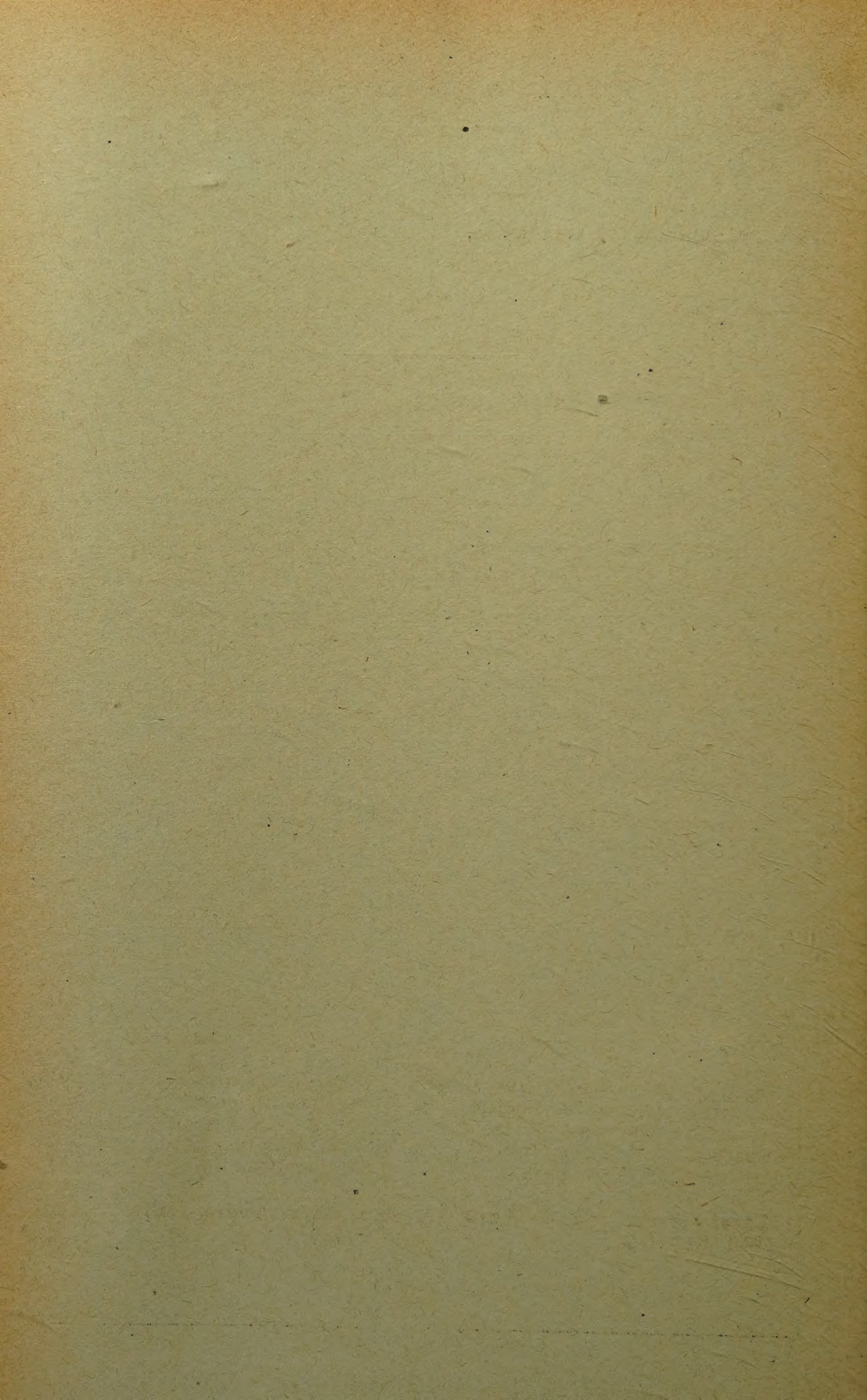
(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°)

TAILLANTER (Paul). — Principe de renforcement de l'action des sulfamides par les colorants vitaux. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 44 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°)

TAILLANTER (Paul). — Principe de renforcement de l'action des sulfamides par les colorants vitaux. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 44 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°)



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Paul TAILLANTER

Né le 5 Novembre 1915, à Plouigneau (Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le 19

PRINCIPE DE RENFORCEMENT
DE
L'ACTION DES SULFAMIDES
PAR LES COLORANTS VITAUX

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEIT.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...

Professeurs sans chaire

DOGNON.
HAZARD.
JAYLE.
QUIVIER.
VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie	chirurgicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.
BESANÇON Justin..	Hydrologie.	
BONNET	Bactériologie	
BOULIN	Pathologie	médicale.
BROUET	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.	
CACHERA	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.	
COSTE	Pathologie	médicogicale.
JOUELAIRE (Roger)	Urologie.	
DELARUE	Anatomie	pathologique.
DELAY	Pathologie	médicale.
DESGREZ (H.)	Physique.	
DESOILLE	— Médecine légale.	
DIGONNET	Obstétrique.	
DOGNON	Physique.	
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	
GARCIN	Pathologie	médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie	pathologique.

MM.

DE GENNES	Pathologie	médicale.
JOANNON	Hygiène	
LACOMME	Obstétrique.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.	
LAVIER	— Parasitologie.	
LELONG	Pathologie	médicale.
LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
LENEGRE	— Pharmacologie.	
Mlle J. LEVY	Pathologie	médicale.
MARCHAL	Pathologie	chirurgicale.
MENEGAUX	Pathologie	médicale.
MOLLARET	Pathologie	médicale.
MOUQUIN	Pathologie	chirurgicale.
PATEL	Ophtalmologie.	
RENARD	Physiologie.	
RENARD	Pathologie	chirurgicale.
RICHET		
SICARD	Pathologie	médicale.
SOULIE	Obstétrique.	
SUREAU	Pathologie	médicale.
TURPIN	Pathologie	chirurgicale.
WILMOTH	Pathologie	médicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

AIGLAVIN	Pathologie	chirurgicale.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	
GUENIOT	Obstétrique.	
HEUTE-BOYER ...	Pathologie	chirurgicale.

MM.

HUGUENIN	Anatomie	Pathologique.
LE LORIER	— Obstétrique.	
NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.	
PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.	
VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDAERT	
MOREAU		d'ALLAINES .	
SEZARY		MOULONGUET	
		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N... ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

Faible témoignage de ma profonde gratitude et de mon affection, leur vie, toute de travail, sera pour moi un incomparable exemple.

A MA FEMME

Qu'elle trouve ici l'assurance de toute ma tendresse.

A MON FILS

A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A MON ONCLE LOUIS LEBRAS, *in memoriam*

Dont la vie fut le plus bel exemple de labeur et d'honnêteté.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse.*

*En témoignage de notre respectueuse con-
sidération.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CORMIER

Pharmacien des Hôpitaux

Professeur à l'Ecole de Pharmacie de Rennes

*Auquel je dois le sujet de cette étude
qu'il a inspirée et dirigée.*

*Je le prie de vouloir bien trouver ici le
témoignage de ma très vive gratitude et de
mon respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARQUIS

Directeur de l'Ecole de Médecine de Rennes

Dont nous fûmes l'externe.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVREL

Dont nous fûmes l'externe.

A MESSIEURS LES DOCTEURS
MOY, PRIGENT, GRENIE, PEDRON

Dont nous fûmes l'interne.

Hommage très respectueux et reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TESSIER

Membre de la Société d'études de la tuberculose
Président du Collège départemental de l'ordre des Médecins

A MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUR

Directeur départemental de la Santé
Croix de Guerre 39-40

INTRODUCTION

La découverte par EHRLICH au début du siècle, de l'action spécifique antiparasitaire des arsénobenzènes marque une des dates les plus mémorables de la thérapeutique et les médecins qui s'occupaient du traitement des affections gonococciques et surtout de la banale uréthrite, ont regretté ainsi que leurs malades de n'avoir à leur disposition une thérapeutique plus active, un traitement plus facile à suivre, moins long et moins douloureux. Voilà pourquoi, à l'heure actuelle, l'ingestion de quelques comprimés d'une sulfamide, évitant des complications, et amenant une guérison en quelques jours de la blennorragie, peut être considérée comme un fait remarquable, pouvant se comparer à la découverte d'ERLICH.

Le premier essai d'un traitement chimiothérapique de la blennorragie remonte à DUHOT qui, en 1912, se servit de 914; il fut du reste suivi par JANET. D'autres substances furent expérimentées (pyridio-dibromo-mercuro-fluoresceine); l'acridine, entre les mains de JAUSION, sembla un progrès.

C'est surtout en 1935 qu'un grand pas fut franchi, quand DOMACK publia les résultats surprenants qu'il avait obtenus contre les infections à streptocoque à l'aide d'un produit coloré, le prontosil rouge ou sulfamidochrysoïdine. A la fin de la même année, c'est la France qui était à l'honneur, grâce aux remarquables travaux de M. et Mme J. TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET qui, à l'Insti-

tut Pasteur, découvrirent que l'élément actif du médicament n'était pas le colorant, mais une autre substance du composé, un composé soufré, le para-aminophényl-sulfamide (1162 F) incolore. La voie était ouverte. Une libre utilisation de la substance devait permettre de modifier quelque peu la formule de la sulfamide et d'étendre ses bienfaits à différentes maladies infectieuses. FOURNEAU constata que la molécule pouvait subir des modifications importantes tout en conservant ses propriétés antistreptococciques; c'est ainsi que furent décrits différents corps sulfonés ou sulfurés. DUREL commença en 1936 avec la septazine. DÉES et COLSTON étudièrent les premiers l'action du para-aminophényl-sulfamide dans la blennorragie.

Au début, les dérivés sulfamidés ont été considérés comme un adjuvant de traitement local dont ils écourtaient notablement la durée. Ils ont été ensuite utilisés non seulement contre les métrites gonococciques, mais également contre les autres complications locales et générales de la blennorragie avec des résultats variables.

La découverte de ces dérivés et de dérivés nouveaux plus actifs et moins toxiques a permis de réaliser le traitement de la blennorragie par la chimiothérapie seule.

Les nombreux corps proposés se rangent en trois classes:

Le para-aminophényl sulfamide lui-même;

Les dérivés par substitution sur l'amine;

Les dérivés par substitution sur l'amide.

I. — PARA-AMINO-PHÉNYL SULFAMIDE (mai 1937, France).



C'est le 1162 F, produit incolore, spécialisé sous des noms variés: Septoplax, Nécocyl, Lysococcine, Bactéramide, Comprimés de 0 gr. 50 — Ampoules de 0,85 %.

Produit blanc, inodore.

Solubilité dans l'eau 0,75 % à 25°.

Soluble dans les solutions alcalines de soude.

Au point de vue physiologique: les bactériologistes et les cliniciens sont d'accord pour reconnaître à la para-amino-phényl sulfamide une activité plus ou moins grande sur le méningo, le pneumo, le gono, le bacille de Ducrey.

Au point de vue pharmacologique: les études montrent: 1° que les substitutions sur la fonction amine conduisent à des corps moins actifs qui doivent, comme le Prontosil, se grouper dans l'organisme pour libérer la forme active.

2° Que les substitutions sur la fonction sulfamide donnent au contraire des corps beaucoup plus stables.

C'est ainsi qu'ont été préparé en Angleterre le Dagénan ou 693 para-amino-phényl sulfamido pyridine en France: le sulfothiazol 2090 R. P.

II. — LES DÉRIVÉS SUBSTITUÉS SUR L'AMINE.

1° Les azoïques.

a) Chlorhydrate de 2-4 diaminoazobenzène 4' phényl sulfamide.



Rubiazol 1 — Sulfamido chrysoïdine.

b) 6' carboxy, sulfamido 2'4' diaminoazobenzène (Rubiazol C)



Comprimés 0 gr. 20; pommade.

Il existe une forme injectable, pour la voie intramusculaire; solution à 5 % du sel de soude correspondant.

2° *Produits non colorés, sans fonction azoïque.*

Para-benzylamino-phényl-sulfamide (France 1936).

C'est le 46 R. P. ou Septazine, pratiquement insoluble dans l'eau. Comprimés de 0 gr. 50.



.III. — LES DÉRIVÉS SUBSTITUÉS SUR L'AMIDE.

Ce sont surtout la sulfapyridine et les sulfathiazol qui ont actuellement la préférence des cliniciens. Ils sont plus toxiques que les précédents, tout en l'étant très peu, mais leur action est à la fois plus grande et plus étendue.

1° (Amino-phényl-sulfamide), phényl-diméthyl-sulfamide, surtout employé en Allemagne.

2° (Para-amino-phényl-sulfamido) pyridine.

C'est le Dagénan ou 693 M. B. dont la synthèse est due à EWINS et PHILIPPS.

Peu soluble dans l'eau 0,2 %.

Son efficacité dans les gonococcies est plus intense et plus rapide que celle des autres corps.

Comprimés: 0 gr. 50.

Son sel de soude — Solu Dagénan — est soluble (1939) à 50 %; présenté en solution injectable à 33 %, une ampoule de 3 cm³ contient un gramme de produit.

Notons en passant que très alcalin, l'emploi du soludagénan est formellement contre-indiqué par la voie rachidienne.

3° (Para-amino-phényl-sulfamido) thiazol (France 1941).

C'est le 2090 R. P., sulfathiazol, thiazomide, où le groupement thiazol tient la place du groupement pyridine dans le corps 693. Peu soluble dans l'eau, mais cependant trois fois plus que le Dagénan. Comprimés de 0 gr. 50.



C'est le mieux supporté, ne donne pas d'intoxication digestive.

Quel est le mode d'action de ces sulfamides? Certaines obscurités demeurent encore, et les années qui viennent nous fourniront certainement des explications définitives à ce sujet. Toutefois, dès à présent, un fait est nettement établi: c'est l'aide que l'organisme apporte à l'action anti-infectieuse du médicament. Le fait est prouvé par la constatation que l'activité anti-infectieuse est notablement plus importante *in vivo* qu'*in vitro*; de plus, il semble que le pouvoir antibactérien est encore accru par la présence de leucocytes. Les sulfamides paraissent posséder des propriétés bactériostatiques plutôt que bactéricides. Sans détruire la vie microbienne, ils paraissent simplement la ralentir, l'affaiblir, s'opposer aux phénomènes de reproduction.

Action des sulfamides. — Dès le début de leurs recherches sur les propriétés pharmacologiques des sulfamides et, plus particulièrement, du para-amino-phényl-sulfamide Fourneau, M. et Mme J. TREFOUEL, F. NITTI et BOVET ont montré que les animaux étaient insensibles à des doses supérieures aux doses thérapeutiques mais que dans ces conditions ces substances étaient toxiques pour les végétaux. Dans ce chapitre, nous rappellerons brièvement les propriétés des sulfamides en considérant d'abord leur action sur les animaux, puis sur les végétaux.

A. — ACTION DES SULFAMIDES SUR LES ANIMAUX.

Une première constatation s'impose d'emblée. Il n'existe aucun parallélisme entre la résistance aux sulfamides et le degré de l'évolution animale: les poissons et la poule sont très sensibles aux sulfamides; le chien est très résistant.

Des doses journalières très supérieures ne provoquent aucun accident chez le chien, pas plus qu'elles n'influencent la courbe de croissance des jeunes rats. Les doses moyennes de 6 à 10 gr. données à l'homme représentent environ 0 gr. 085 par kilo est une dose très éloignée des doses toxiques. La plupart des réactions déclenchées chez l'homme par le sulfamide sont probablement d'origine cérébrale. Si certains de ces incidents sont désagréables, ils ne sont nullement dangereux (MARCHAL). Certains accidents peuvent être, au contraire, des réactions d'intolérance personnelle (fièvre, réaction cutanée, anémie hémolytique, cyanose, agranulocytose). La cyanose est un phénomène très constant lorsque le traitement est prolongé. Elle révèle une altération sanguine provoquée par la présence de méthémoglobine en quantité appréciable dans le sang. L'agranulocytose, fait assez rare, se manifeste surtout après un traitement prolongé, une surveillance de la formule sanguine s'impose quand le traitement doit se prolonger.

ABSORPTION, RÉPARTITION, EXCRÉTION.

Diffisibilité. — Après ingestion de doses modérées, 0 gr. 05 à 0 gr. 20 par kilo, on constate chez l'animal sacrifié que le médicament est complètement absorbé en trois à quatre heures par la voie sanguine et qu'il est réparti à peu près également dans tous les tissus et organes, à l'exception des os et des graisses. Les sulfamides diffusent très rapidement dans tous les liquides de l'organisme: salive, exsudat et transsudat, bile, liquide céphalo-rachidien, urine.

La présence de quantités appréciables de sulfamides dans tous les liquides de l'organisme explique l'activité anti-bactérienne directe au lieu d'élection des bactéries (action du liquide céphalo-rachidien dans le méningocoque, de l'urine dans les gonocoques).

Excrétion. — Le sulfamide est en presque totalité excrété par l'urine. On l'y retrouve après ingestion d'une

dose unique dans la proportion de 78 à 95 % en quarante-deux heures.

Etant donné que la pénétration et la rapide diffusion du sulfamide dans l'organisme compte parmi les facteurs qui font de ce corps un succès thérapeutique, il est important de comparer le para-amino-phényl-sulfamide à ces derniers.

Le Dagénan passe dans le sang s'il est donné par voie buccale. Il y apparaît dans les 40 minutes avec un maximum de concentration vers la quatrième heure, et s'élimine par le rein dans la proportion de 60 à 90 % dans les 48^e ou 72^e heures. Il pénètre dans tous les tissus et, en particulier, dans le foie. Mais la très faible solubilité du Dagénan rend son emploi difficile autrement que par voie buccale. On ne peut par exemple, utiliser le produit en poudre pour un traitement local. Transformé en sel de sodium, il devient soluble dans l'eau, mais à utiliser seulement en injections intra-musculaires profondes. Ne jamais en faire par voie rachidienne.

Le Sulfothiazol a fait preuve sur la souris d'une activité supérieure à celle du Dagénan, sur le pneumocoque et le staphylocoque. Le sel de sodium de Sulfothiazol en injections parentérales est moins toxique que le sel correspondant de la Sulfapyridine. Le Sulfothiazol est plus rapidement absorbé que le Dagénan. Son élimination est également plus rapide. Il y a donc intérêt à donner de fortes doses initiales. Au point de vue tolérance, la Thiazomide donne chez l'homme moins de nausées et de vomissements que le Dagénan mais, plus fréquemment, des accès de fièvre et des éruptions.

B. — ACTION DES SULFAMIDES SUR LES BACTÉRIES.

Les sulfamides sont toxiques pour toutes les cellules végétales, donc pour les bactéries. Des travaux de GREEN, il n'existerait pas de bactéries insensibles; toutes seraient

plus ou moins sensibles. M. et Mme TREFOUEL ont montré que les sulfamides ne possèdent pas une action antiseptique à proprement parler mais une action bactériostatique. Cette hypothèse a été vérifiée par les savants anglais et américains COLEBROOK et BUTTLE. On caractérise expérimentalement cette action bactériostatique de la façon suivante: on ensemence des bactéries dans deux séries de tubes à essais, dans les uns on ajoute des sulfamides au milieu nutritif, les autres servent de témoin. Les bactéries ensemencées dans les milieux renfermant du sulfamide se comportent pendant quelques heures comme les bactéries témoins. Puis la multiplication s'arrête, bien que les germes restent parfaitement aptes à se reproduire. En effet:

1° La multiplication reprend avec un retard qui varie de 1 à 20 jours, suivant la concentration en sulfamide du milieu et suivant le pH.

2° Des bactéries ainsi stoppées, repiquées sur milieu neuf, reprennent leur développement et leur multiplication normale.

Il est à peu près unanimement admis aujourd'hui que pour agir, tous les sulfamides doivent être amenés à l'état de para-amino-phényl-sulfamide ou, tout au moins, doivent avoir le groupement amyle libre. Tous les auteurs sont d'accord pour conclure qu'après un certain temps de latence, après avoir subi dans l'organisme une transformation passagère en dérivés hydroxylaminés retrouvés dans les urines, le sulfamide se conduit donc comme un véritable accepteur d'oxygène, au point de vue chimique, ce phényl-hydroxylamine se conduit comme un oxydant énergétique capable de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine en redonnant l'amine. Au point de vue physiologique, si l'on ignore encore le mécanisme d'action des sulfamides, suivant MAYER, le corps qui agit directement sur les bactéries est l'hydroxylamine, très instable dans l'organisme. Certains faits mis en évidence par SHAFFER aux Etats-Unis viennent confirmer l'hypothèse de MAYER.

Utilisant dans ses travaux le Dagénan, ce dernier doit ses effets thérapeutiques à ses produits d'oxydation.

GREEN mit en évidence des substances qui contrecarrent l'action des sulfamides : les anti-sulfamides (vitamines H'). Une de ces substances fut rapidement identifiée par WOODS et FILDES, cette substance est l'acide para-amino-benzoïque, que l'on peut retrouver dans le sang. On voit donc la complexité de l'action des sulfamides qui pour se manifester doivent réaliser les conditions suivantes : aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* :

- 1° Concentration élevée en sulfamides ;
 - 2° Ensemencement faible ;
 - 3° Absence de substances anti-sulfamides.
-

MODE D'ACTION DES SULFAMIDES

Se fondant sur le fait que certaines espèces microbiennes avaient des affinités spéciales pour des colorants tels que le Gram ou le Ziehl, ce qui permettrait une identification « colorée », on pouvait espérer qu'en fixant *in vivo* sur les corps bactériens, tel ou tel colorant antiseptiques, on supprimerait leur activité pathogène mais cette vue si engageante et si pleine de promesse était, malgré certains résultats appréciables, par trop simpliste pour révolutionner la thérapeutique.

Etudiant la maladie du sommeil, ERLICH, le premier, obtint une diamino-acridine qui possède un pouvoir bactéricide réel, extrêmement diffusible et s'éliminant par les urines. Nombreux sont les dérivés acridiniques employés et essayés en thérapeutique. En ce qui concerne notre étude, nous limitant au gonococque, la trypaflavine et la gonacrine entre les mains de JAUSION, ont été beaucoup employées et ont donné des résultats indéniables. On utilisait les solutions à 1 ou 2 % à la dose moyenne de 5 cm³, cela tous les 2 ou 3 jours, sans dépasser le chiffre de 0 gr. 20. En dehors des injections intraveineuses, on utilisait la solution à 1 p. 3.000 pour les injections urétrales.

D'après l'opinion de JAUSION lui-même, basée sur 8.000 observations, pour 100 gonococcies aiguës ou chroniques 10 guérissaient en moins de 10 injections; 70 se tarissaient entre 15 et 25; 20 exigeaient jusqu'à 60 interventions; et la méthode dans les formes dérivées ne saurait se passer de la médication adjuvante.

De plus, le médicament est toxique, car expérimentale-

ment l'écart est très faible entre la dose optima et la dose maxima.

En outre, il existe un choc gonacridinique, le plus souvent léger. Il faut se méfier des escarres si l'on injecte du liquide en dehors de la veine.

Il a de même été signalé des lésions cutanées profondes et persistantes ainsi que des lésions hépatiques d'ordre toxique.

Quoiqu'il en soit, les dérivés acridiniques ont marqué une étape dans le traitement de la blennorragie et à l'heure actuelle jouent encore un rôle, mais seulement comme médication adjuvante.

A l'heure actuelle, la théorie de l'action bactériostatique est celle qui paraît convenir le mieux à l'explication des faits. L'expérience montre la nécessité de la présence du corps sulfamidé à l'endroit même où son action doit s'exercer; le sulfamide a donc une action directe vis-à-vis du germe agresseur. Donc, pour assurer cette présence locale au taux voulu, qui est proche de celui qui est nécessaire *in vitro*, il y a généralement grand intérêt à porter le produit sulfamidé directement en contact au sein même du foyer infectieux. Mais comme les sulfamides ont un grand pouvoir de diffusion, la voie habituelle en pratique, la voie buccale, suffit à une imprégnation de l'organisme.

Seulement cette imprégnation locale peut être retardée et insuffisante même si l'on administre de grosses doses. Il importe donc d'agir vite, dès le diagnostic posé, et réaliser aussitôt que possible la concentration utile dans le sang. Donc, commencer par une dose quotidienne forte et par une dose initiale importante; ensuite il faut maintenir une concentration suffisante pour être active.

On sait que la sulfamide s'élimine par le rein. La véritable indication est de fractionner les doses de telle façon que la fuite soit compensée par l'absorption. On donnera donc le médicament toutes les quatre, ou mieux, toutes les deux heures, même la nuit.

Les résultats d'une sulfamidothérapie bien faite sont rapides : en moins de quatre jours, dans la *généralité des cas*, où la sulfamide agit de façon spécifique, la partie est gagnée ou elle ne l'est pas.

Mais cependant, et c'est ici le but que nous nous sommes proposés, il y a des cas où on note des échecs et demi-échecs au cours des sulfamidothérapies timides et hésitantes ; ceci est intéressant en ce qui concerne la plus grande partie de nos observations où nos malades, prostituées, avaient usé et abusé, à titre préventif et curatif, sans directives médicales, et suivant des avis plus ou moins autorisés, de 693 ou de 2090 R. P., si bien que le lendemain d'une visite au dispensaire où la présence de gonos leur valait un stage à l'hôpital, la thérapeutique se montrait assez souvent impuissante ou tout au moins très longue avant d'avoir un examen négatif.

Dans un autre cas, une pyonéphrose bilatérale post-gonococcique, observation relatée en détail plus loin, malgré un traitement normal, la sulfamidothérapie ne trouve aucun résultat.

ETUDE DES COLORANTS VITAUX

Rouge Congo et Bleu de Trypan

Ces colorants appartiennent au groupe des colorants substantifs. Au point de vue chimique, ce sont des dérivés du dyphényl.

Le Rouge Congo est obtenu par copulation du bi-diazoïque de la benzydine par l'acide naphtholique. Le Trypan Bleu résulte de la condensation de l'ortho-méthyl-benzidine bi-diazotée avec l'acide amino-naphtol-disulfonique. On utilise également le sel de sodium de l'acide obtenu.

Action physiologique. — GUISBACH, un des premiers auteurs qui a parlé de coloration vitale, note que le Rouge Congo ne colore pas le liquide céphalo-rachidien. En France, ce fut le Trypan Bleu qui donna lieu aux travaux de NICOLLE et MESNIL sur les propriétés trypanocides de cette substance. A doses thérapeutiques et au microscope apparaissent colorées les cellules constituant les éléments du système réticulo-endothélial. Comme il y a floculation dans les cytoplasmes de certaines cellules, on leur a donné le nom de colorants vitaux et à l'ensemble du système formé par ces cellules, le nom de système réticulo-endothélial.

OBSERVATIONS

MM. GOUGEROT et GROLLET citent une observation où un malade atteint de blennorragie aiguë depuis 25 jours a absorbé, sans résultats, 30 grammes de 693. Il « coule » toujours et les gonocoques sont très abondants. L'examen chimique des urines montre qu'aucune trace de sulfamide n'est éliminée par les urines. Il reçoit donc chaque matin, sans reprendre de sulfamides, une injection intraveineuse de 5 cc. de rouge congo à 1 %. Après la 2^e injection, donc après 48 heures de traitement par le rouge congo, on peut doser 40 mmg. % des sulfamides dans les urines, et dès ce jour l'écoulement se tarit, les urines s'éclaircissent; le 5^e jour du traitement par le rouge congo, il était guéri. Les épreuves de guérison furent concluantes.

OBSERVATIONS HOPITAL DE SAINT-BRIEUC

Service dermato-vénéréologie (M. le Docteur PÉDRON)

L... Yves, 23 ans, marin, entre à l'hôpital le 9 mai 1942 pour cystite hématurique.

En décembre 1941 il contracta une blennorragie à Toulon dont il ne s'inquiète pas au début, devant la persistance de l'écoulement il se décide à se soigner mais uniquement par des lavages, aucun sulfamide. Comme il y a une amélioration, il cesse les lavages et ne se soucie plus de sa maladie qui ne se manifeste que par la « goutte matinale », mais depuis le mois d'avril 1942, donc environ 4 mois après le début de son mal, il a de plus en plus de peine à uriner,

ses mictions sont fréquentes et impérieuses mais ne le soulagent pas car il urine « au compte-goutte » et il note la présence de pus dans ses urines, ce n'est qu'à l'apparition d'une hématurie qu'il va consulter son médecin qui lui conseille son entrée immédiate à l'hôpital de Saint-Brieuc.

Ce qui frappe au premier abord c'est la cystite avec urines purulentes et une difficulté très grande pour uriner avec tenesme vésical. Un examen sur lames montre de nombreux polynucléaires avec la présence de gonos intra et extra cellulaires. Le toucher rectal très douloureux fait penser à un abcès de la prostate. A l'intervention prostate normale.

Quelques jours s'écoulent, les signes généraux s'accroissent, la température se maintient aux environs de 38°. Le malade ne mange ni ne boit, il passe son temps à essayer d'uriner, sans résultats, et à force de « pousser » apparaissent 2 hémorragies conjonctivales.

On pratique alors une cystoscopie qui montre une vessie augmentée de volume, rouge, ulcérée, les orifices urétéraux laissent sourdre du pus à droite et à gauche. Le cathétérisme urétéral est pratiqué, on recueille les urines de chaque rein.

L'examen du laboratoire montre :

3-6-42. Urée, 0 gr. 78.

8-6-42. *Rein droit*: culot centrifuge avec pus abondant, quelques hématies pas de microbes à l'examen direct. Recherche B. K. à l'examen direct: négative.

Chlorure: 5 gr. 40; urée: 9 gr. 45.

Rein gauche: Pus abondant dans le culot, assez nombreux microbes, flore banale. Recherches B. K. (ex. d).

Chlorure: 5 gr. 80; urée: 8 gr. 82.

Vessie: Culot centrifuge avec pus et sang, pas de microbes à l'examen direct. Recherche B. K.: —.

L'épreuve de la phénol-sulfophtaléine montre une valeur rénale un peu diminuée de chaque côté.

Un ténébryl est pratiqué par voie basse: on se trouve en présence d'une pyonéphrose bilatérale nettement accentuée à droite avec grosse dilatation du calice et du bassin.

Le chirurgien consulté n'envisage aucune intervention chirurgicale vu la bilatéralité de la lésion.

Le 20 mai, passage dans le service de médecine pour traitement médical :

Thiazomide: 8 gr. par jour

Uroformine: 1 gr. 50.

Régime lacto-végétarien.

Le 27 mai, les signes fonctionnels généraux se sont aggravés; le malade continue de maigrir, la température est à 38°5, et il souffre de plus en plus car apparaît un rhumatisme gonococcique au genou droit et aux articulations tibio-tarsienne droite et gauche.

On supprime les sulfamides 3 jours et le traitement suivant est pratiqué :

Le 1^{er} juin: Thiazomide, 8 gr. par jour; rouge congo: 1 ampoule de 5 cc. à 1% intraveineuse.

Les 2 et 3 juin: même thérapeutique.

A ce moment les douleurs à la miction sont moins vives. Il urine plus facilement. Les articulations sont beaucoup moins sensibles et la température ébauche une chute.

Le 4 juin: 6 gr. thiazomide.

Le 5 juin: 6 gr. thiazomide plus ampoule rouge congo I. V.

Le 6 juin: 4 gr. thiazomide.

Le 7 juin: 4 gr. thiazomide plus ampoule rouge congo I. V.

Le 8 juin: 2 gr. thiazomide.

La température est normale. Un examen sur lames est pratiqué et ne montre plus la présence de gonocoques. On trouve simplement la présence de filaments dans les urines.

Le 15 juin, le malade sort complètement guéri de l'hôpital.

Nous avons eu l'occasion de revoir ce malade 5 mois plus tard, il n'a jamais présenté de troubles urinaires depuis sa sortie.

OBSERVATION HOPITAL SAINT-BRIEUC

Mme Fr . entre le 22 janvier 1942 pour blennorragie dans le service de vénérologie de l'hôpital.

Prélèvement: présence de gonocoques.

Antécédents : une atteinte antérieure de gonorrhée il y a trois mois, traitée par le Dagéнан.

Traitement :

Le 24 janvier 1942 : une injection I. V. de sol de Rouge Congo à 1 %;

Le 26 janvier 1942: 4 gr. de Dagéнан, 1 gr. 50 d'uroformine.

Le 27 janvier 1942: 4 gr. de Dagéнан, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Le 28 janvier 1942: même traitement.

Le 29 janvier 1942: même traitement.

Prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Le 30 janvier 1942 : même traitement.

Prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Le 31 janvier 1942 : même traitement.

Prélèvement: *Absence de gonocoque.*

18 observations identiques.

Mme C..., entrée dans le service le 7 février 1942 pour gonorrhée. Dans le prélèvement effectué au niveau du col utérin on trouve de nombreux diplocoques à Gram négatif (gonocoques).

Traitement :

Le 10 février 1942: une injection intra-veineuse de solution de Rouge Congo à 1 % (5 cc.).

Le 12 février: une injection de Propidon, 4 gr. de Dagéнан per os, 1 gr. 50 d'uroformine per os.

Le 13 février: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Le 14 février: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Le 15 février: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Le 19 février :

Prélèvements: *Absence de gonocoque.*

Soins locaux: 3 injections vaginales par jour de solution de permanganate de K.

Mlle D..., entrée dans le service pour gonorrhée le 5 février 1942.

Prélèvement: *Présence de gonocoques.*

Traitement:

1 injection I. V. de sol. de Rouge Congo.

Le 6 février: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Le 7 février: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Présence de gonocoques.*

Le 8 février: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Le 9 février: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Le 10 février, prélèvement: *Absence gonocoque.*

Le 11 février, prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Le 16 février, prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Mme G..., entre dans le service de 20 janvier 1942 avec le diagnostic suivant: suspecte de blennorrhagie.

Antécédents: atteinte antérieure de blennorrhagie il y a 3 mois, traitée par le Dagénan.

Traitement:

Le 21 janvier: 1 injection I. V. de sol. de rouge congo à 1 % (5 cc.).

Prélèvement: *Présence de gonocoques.*

Le 22 janvier: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Le 23 janvier: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Présence de gonocoques.*

Le 24 janvier: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Le 25 janvier: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Le 26 janvier, prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Mme Simone S..., entrée dans le service le 23 décembre 1941
pour blennorragie.

Prélèvement: *Présence de gonocoques.*

Premier traitement:

Le 24-10: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Le 25-10: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Présence de gonocoque.*

Le 26-10: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Présence de gonocoques.*

Le 27-10: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Présence de gonocoques.*

Le 28-10: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Présence de gonocoques.*

Deuxième traitement :

Du 11 au 15 novembre: 4 gr. de Dagénan et 1 gr. 50 d'uroformine par jour.

Prélèvements: *Présence de gonocoques.*

Troisième traitement:

Le 14-12: une injection I. V. de sol. de Rouge Congo à 1 %
(5 cc.).

Le 15-12, prélèvement: *Présence de gonocoques.*

Le 16-12: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Présence de gonocoques.*

Le 17-12: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement: *Absence de gonocoque.*

Le 18-12: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Le 19-12: 4 gr. de Dagénan, 1 gr. 50 d'uroformine.

Prélèvement *Absence de gonocoque.*

Le 22-12, prélèvement: *Absence de gonocoque.*

OBSERVATION HOPITAL DE RENNES

Service de vénérologie, Docteur X...

B... Yvonne, entre le 26 mars 1942 pour blennorragie.

1^{er} avril: 6 comprimés de Dagénan.

Prélèvement: urètre +++ —, col ++++.

2, 3, 4 avril: 4 comprimés de Dagénan.

10 avril: prélèvement: urètre +++ —, col ++++.

11 avril: Repos thérapeutique.

14, 15, 16 avril: 1 cc. Bleu Trypan en injection intraveineuse.

17, 18, 19 avril: 8 comprimés de Septoplix.

20, 21 avril: 6 comprimés.

22 avril: Urètre —, col —.

23 avril: Urètre —, col —

Mme G... entre pour blennorragie.

Du 22 mars au 2 avril: 6 jours, 6 comprimés de Dagénan;
3 jours, 4 comprimés.

8 avril: Prélèvement: urètre +++ —, col ++++.

9, 11, 13 avril: 1 ampoule Bleu de Trypan.

15 au 23 avril: Septoplix, 6 fois 6 comprimés, 3 fois 4 comprimés.

20 avril, Urètre ++ —, col + ———. Repos thérapeutique.

27-28 avril: Injection ampoule Bleu de Trypan.

29 avril: Urètre ++ —, col + ———.

30-31 avril: 6 comprimés Septoplix.

1^{er} mai: Urètre ++ —, col + ———. 4 comprimés Septoplix.

5 mai: Urètre ———, col ———.

7 mai: Négative.

*
**

En 1940, MM. GERMAIN, JIRAUD et GAUTROS publiaient une étude sur le blocage de la sulfamide au cours de la sulfamidothérapie, possibilité de déblocage par le rose bengale, blocage intervenu au cours du traitement d'une méningite à méningocoques.

Ce blocage ne serait que l'exagération du processus normal, pour des raisons encore ignorées du pouvoir toxique du tissu réticulo-endothélial, fonction primordiale de ce système; et c'est essentiellement au niveau du foie que se produit cet arrêt. Dans les conditions habituelles, cette fixation est négligeable et passe pratiquement inaperçue, mais, exceptionnellement, elle peut être massive, correspondre à une véritable mise en charge du tissu réticule endothélial et se manifeste alors par un taux très faible ou nul de la sulfamide sanguine et rachidienne coïncidant avec une élimination urinaire insignifiante.

Nous trouverons dans les pages suivantes une discussion sur le mode d'action des sulfamides dues en grande partie à la collaboration de M. le Professeur CORMIER, professeur à l'Ecole de Pharmacie de Rennes.

DISCUSSION

Nous rapportons dans ce travail quelques observations de sulfamido-résistance vaincue par l'administration de colorants substantifs: Rouge Congo et Trypan Bleu.

Avant d'exposer le rôle que nous attribuons à ces colorants, nous voudrions d'abord rappeler rapidement les causes connues des sulfamido-résistances au cours des blennorragies et les moyens proposés pour remédier à ces chimio-résistances.

Il faut d'abord se mettre d'accord sur ce qu'il faut entendre par sulfamido-résistance. A ce sujet, J. GATE, P. CUILLERET et P. BOUDET, s'expriment ainsi : « Le terme ne doit désigner que les cas de blennorragies pour lesquelles une sulfamido érapie correcte est restée inefficace. » Ceci nous permet d'éliminer toutes les soi-disants sulfamido-résistances dues à une cure incorrecte. Il n'est pas inutile de rappeler qu'une cure sulfamidée inefficace, « mithridatise » momentanément le malade et qu'un nouveau traitement sulfamidé entrepris immédiatement après cette cure est voué le plus souvent à l'échec. Il est opportun d'attendre quelques jours avant d'entreprendre un nouveau traitement. C'est ce que nous avons fait dans tous les cas que nous rapportons.

En ce qui concerne la véritable sulfamido-résistance dans la blennorragie, on peut retenir comme facteurs possibles :

1° Une réaction anormale de l'organisme vis-à-vis du gonocoque;

- 2° Une absorption anormale du médicament;
- 3° La présence dans les urines d'agents anti-sulfamides;
- 4° Une accoutumance du gonocoque aux sulfamides.

Réaction anormale de l'organisme vis-à-vis du gonocoque.

MILIAN a signalé que certaines blennorrhagies résistent à une première cure de sulfamides et gardent une gonoréaction négative dans le sang. On peut réactiver la sérologie du malade par quelques injections de vaccin anti-gonococcique et amener la guérison. Nous rapportons une observation où l'association vaccin-sulfamide n'avait pas suffi pour obtenir un résultat favorable. Après avoir laissé le malade au repos thérapeutique pendant quelques jours, nous avons obtenu un résultat heureux en injectant 3 cc. de Bleu de Trypan et en reprenant ensuite le traitement sulfamidé.

OBSERVATION DE MM. GERMAIN, MORAUD,
GAUTRON

Deux sujets sans insuffisance hépatique cliniquement et biologiquement discutable ont été soumis à une ingestion quotidienne constante de 1162 F. Le bilan sulfamidé a été étudié chaque jour, à partir du moment où la sulfamide sanguine eut atteint un taux d'équilibre, à plusieurs reprises on a pratiqué une injection de rose bengale aux doses classiquement utilisées pour l'exploration fonctionnelle du foie. Chez les deux sujets des résultats tout à fait comparables ont été obtenus.

Ce bilan sulfamidé montre une très forte rétention immédiate, 3 gr. 48 le 2^e jour du traitement, semblant correspondre à l'établissement de l'élimination urinaire bien plus qu'à une fixation hépatique. Puis le taux réactionnel après avoir oscillé de 0 gr. 51 le 3^e jour à 1 gr. 01 le 4^e, suit une ascension régulière : 0 gr. 38 le 5^e, 0 gr. 61 le 6^e, 1 gr. 11 le 7^e jour.

Le 7^e jour au matin la sulfamidémie étant depuis 2 jours stabilisée à 10 mg. 5 %, on pratique une première injection de rose bengale: 8 heures plus tard le taux de la sulfamide sanguine s'élève déjà à 12 mg. % pour atteindre 22 mg. % le 8^e jour et revenir à partir du 9^e au taux d'équilibre.

Parallèlement la réponse rénale se traduit, avec un léger décalage, par une augmentation de la sulfamide urinaire, tandis que la sulfamide fixée diminue rapidement: 1 gr. 53 le 8^e jour, 0 gr. 93 le 9^e jour, inappréciable le 10^e jour.

Le 10^e jour au matin est pratiqué une deuxième injection de rose bengale.

Le 11^e jour le taux de la sulfamide sanguine passe à 19 mg % et le bilan montre une fixation insignifiante de la sulfamide ingérée (0 gr. 03).

Une troisième injection de rose bengale, le 11^e jour, au matin, s'accompagne du maintien de la sulfamidémie à un taux élevé pendant 3 jours (17 et 18 mg. %) bien que la rétention réapparaisse à des taux assez variables mais généralement peu élevés (aux environs de 1 gr.).

La coïncidence entre la brusque augmentation tantôt passagère, tantôt prolongée du taux de la sulfamidémie et l'administration de rose bengale est telle que MM. GERMAIN, MORAUD et GAUTRON croient à une relation de cause à effet entre les deux phénomènes:

la première injection de colorant semble avoir provoqué une libération sensiblement totale de la sulfamide retenue;

la deuxième injection pratiquée alors que la réserve de 1162 F était qu'elle n'a pu empêcher la fixation du nouvel apport de sulfamide;

la troisième injection limitant la fixation des apports suivants a permis de maintenir plusieurs jours la forte concentration de sulfamide sanguine déclenchée par la deuxième injection.

Cette action du rose bengale permet déjà d'attribuer au foie un rôle primordial dans l'arrêt de la sulfamide. L'étude de l'excrétion soufrée a donné un nouvel argument en faveur de cette fixation hépatique. En effet, pendant la période de rétention régulièrement croissante de 1162 F du 5^e au 7^e jour, le soufre des sulfo conju-

gués urinaires jusqu'alors faible (aux environs de 0 gr. 02 par 24 heures) s'élève progressivement de 0 gr. 37 à 0 gr. 59, témoignant ainsi de l'activité hépatique.

Absorption anormale du médicament.

En étudiant le mode d'action des sulfamides sur les animaux, nous avons vu que ces substances s'absorbent très rapidement par le foie et qu'ensuite elles diffusent très vite dans tout l'organisme (en particulier dans tout le système réticulo-endothélial).

Une conséquence de cette facile diffusion est une élimination extrêmement rapide des sulfamides. Chez certains sujets, GATE, CUILLERET et PELLERAT signalent même des sujets chez lesquels l'élimination totale était terminée en quelques heures. D'autre part, dans les conditions habituelles, la fixation des sulfamides par les organes et tissus de l'organisme est négligeable et passe pratiquement inaperçue; mais exceptionnellement, elle peut être massive et se manifeste alors par un taux très faible ou nul de la sulfamide sanguine et rachidienne coïncidant avec l'élimination urinaire insignifiante. (Voir observations de MM. GERMAIN, MORAUD et GAUTRON.)

Un autre mécanisme, le sulfamido-résistance primaire est rapporté par M. GOUGEROT au blocage de la sulfamide par le système réticulo-endothélial. M. GOUGEROT cite le cas de 25 malades non guéris malgré l'administration de doses élevées de sulfamides dans l'urine desquels pas une seule fois la présence de sulfamide n'a pu être décelée et ce malgré plusieurs injections de rose bengale. Par contre, l'injection veineuse de Rouge Congo à 1 cc s'est montrée parfaitement efficace.

Il en est de même de l'observation de MM. GOUGEROT et GROLLET déjà rapportée.

Présence dans les urines de substances anti-sulfamides.

L'acide paramino-benzoïque est un facteur de croissance nécessaire à la multiplication des bactéries. Ce corps entre, selon les auteurs anglais (GREEN, WOODS et FILDES), dans la composition d'un enzyme qui préside à la division cellulaire. Si la bactérie est incapable de synthétiser suffisamment d'acide paramino-benzoïque, la multiplication des germes est inhibée. C'est pour cette raison que l'acide paramino-benzoïque a été qualifié de substance anti-sulfamide. Cette action anti-sulfamide a été démontrée en France par NITTI qui constate que l'injection d'acide para-amino-benzoïque à la souris la rend réfractaire à la chimiothérapie sulfamidée dans l'infection streptococcique expérimentale. Bien que l'acide para-amino-benzoïque n'ait pas encore été isolé parmi les constituants normaux des organismes, on peut se demander si quelques cas de sulfamido-résistance dans la blennorragie ne sont pas dues à la présence dans l'urine en quantité notable de cette vitamine.

L'accoutumance du gonocoque aux sulfamides.

Il est d'expérience clinique courante que la chimio-résistance des bactéries s'accroît quand les médicaments ont été administrés à doses trop faibles et depuis quelque temps les publications font fréquemment mention de l'augmentation des cas de sulfamido-résistance dans la gonococcie. Dans le domaine expérimental, nous citerons à ce sujet les travaux de LWOFF, F. NITTI, Mme J. TREFOUEL sur l'action du sulfamide sur le flagellé *Polytomella Cœca*. Il en résulte qu'une culture met une quinzaine de jours à se développer dans un milieu renfermant une concentration de 70 à 90 mgr. de 1162 par litre et une culture adaptée par trois passages successifs se développe bien après ce

même laps de temps dans un milieu contenant 300 milligrammes de sulfamide par litre. Les auteurs se demandent d'ailleurs si l'augmentation de la tolérance du flagellé vis-à-vis des sulfamides ne serait pas due à une augmentation de la production d'anti-sulfamides.

Quel que soit le mécanisme de cette accoutumance, elle constitue un fait tangible dont il faut tenir compte, en augmentant par exemple les doses initiales de sulfamide. Mais cette adaptation ne constitue pas un véritable sulfamido-résistance puisque, pour le vaincre, il suffit d'augmenter la dose de médicament.

A quel mode de sulfamido-résistance avons-nous affaire dans les cas que nous avons décrits ?

Il nous est malheureusement difficile de le préciser, les examens chimiques ayant été trop incomplets. Cependant, les résultats thérapeutiques nous donnent assez d'indications pour éliminer les phénomènes d'accoutumance des germes, une élimination trop rapide des sulfamides. Malgré que nos malades ne présentaient aucun signe de défec-tion hépatique, y a-t-il eu blocage par le système réticulo-histocytaire ? On peut envisager une autre cause de sulfamido-résistance caractérisée par la difficulté de la transformation du sulfamide en dérivé actif : l'hydroxylamine, transformation qui se ferait en milieu largement aérobie, dans le foie et dans les hystocytes. Il suffirait d'une modification légère du potentiel d'oxydo-réduction des cellules du système réticulo-endothélial pour que cette réaction n'ait plus lieu. Or, la pénétration des colorants substantifs tels que Rouge Congo et Bleu de Trypan ont pour effet de modifier ce potentiel d'oxydation et de favoriser la réaction de transformation de sulfamide en hydroxylamine.

Des réactions du même type ont été décrites par KRITCHWSKI au cours de ses recherches dans le traitement du paludisme, sous le nom de phénomène de renforcement.

Les colorants substantifs employés pénétreraient dans les cellules du système réticulo-endothélial dont elles modifieraient le potentiel d'oxydo-réduction. On peut ainsi concevoir que bien que d'effet bactéricide nul, ils puissent favoriser la transformation des corps chimiothérapeutiques et provoquer un véritable renforcement.

Nous pensons que dans les observations que nous avons rapportées, le Bleu de Trypan et le Rouge Congo ont agi en accélérant la transformation du sulfamide en dérivé hydroxylé dans les hystyocytes en favorisant la libération de ces composés dans la circulation et permettant finalement l'action bactériostatique sur les gonocoques.

Le Trypan Bleu et le Rouge Congo ont agi en renforceurs des sulfamides.

CONCLUSIONS

1° Il existe des blennorragies pour lesquelles une sulfamidothérapie correcte est restée inefficace;

2° En ce qui concerne la véritable sulfamido-résistance dans la blennorragie, on peut retenir comme facteurs possibles:

a) Une réaction anormale de l'organisme vis-à-vis du gonocoque;

b) La présence dans les urines d'agents antisulfamides;

c) Une accoutumance du gonocoque aux sulfamides;

d) Le blocage de la sulfamide dans le foie par le système réticulo-endothélial.

3° On doit envisager une autre cause de sulfamido-résistance due à la difficulté de la transformation de la sulfamide en un dérivé actif: l'hydroxylamine, transformation qui ne s'effectuerait plus en présence d'une modification légère du potentiel d'oxydo-réduction des cellules du système réticulo-endothélial;

4° Or, la pénétration des colorants substantifs tels que Rouge Congo et Bleu Trypan favorise la réaction de transformation de sulfamide en hydroxylamine, et l'élimination dans la circulation générale du dérivé actif et de la sulfamide.

5° Nous pensons que dans les observations rapportées, le Rouge Congo et le Bleu Trypan ont agi en accélérant cette transformation, permettant l'action bactériostatique sur les gonocoques, en un mot: renforçant l'action des sulfamides.

6° Les colorants vitaux ne donnant aucun shock, il serait judicieux d'étendre leur application dans tous les cas de sulfamido-résistance.

Vu :	Vu :
Le Doyen,	Le Président de Thèse,
BAUDOUIN	GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

GOUGEROT, GROLET, DESGREZ. — Bulletin Société dermatologie, 1940, p. 344.

GOUGEROT et GROLET. — Les nouveaux traitements « express » de la blennorragie. — Concours médical, 1941, p. 991.

MICHON et GROLET. — Sulfamidothérapie et pyrethérapie vaccinale dans la blennorragie. — *Presse Médicale*, 1941, p. 441.

GERMAIN, MORAUD, GAUTRON. — Etude sur le blocage de la sulfamide au cours de la sulfamidothérapie, possibilité de déblocage par la rose bengale. — Soc. Méd. Hôp. Paris, 1940, p. 306.

SAVY. — Thérapeutique, p. 2444.

FOX (Ch.-L.). — Is sulfanilamide bacteriostatic under anaerobic condition? — *Science* 1940, 91, p. 477.

SENDI (John. V.). — On the urinary excretion of free sulfapyridine. — *Science* 91, p. 486.

LWOFF, RITTI (F.), TREFOUËL (Mme). — Recherches sur la sulfamide et les antisulfamides. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 67, 1941, p. 9 et 173.

HARVIER et PERRAULT. — Sulfamidothérapie. — *Pratique médicale illustrée*, 1942.

DUREL. — La thérapeutique sulfamidée (gonococcie), p. 82 à 111, 1940.

JAUSION. — Société française de dermato et E., p. 346, 1940.

GATÉ (J.), CUILLERET (P.), BOUDAT (P.). — Le traitement de la blennorragie par le sulfamido thiazol.

CAZAL. — Réticulopathies et le système réticulo hystiocytaire, p. 59.

BOUFFARD. — Injections de couleurs de benzidine. — *Annales Institut Pasteur*, p. 539, 1906.

NICOLLE et F. MESNIL. — Traitement des trypanosomiasés par les couleurs de la benzidine. — *Annales Institut Pasteur*, p. 147, 1906.

